

Antikoagülasyon

Victor F. Tapson, MD and Shant Shirvanian, MD
Çeviri: Uz. Dr. Barış Yılmaz, Prof. Dr. Volkan Hancı

ÖNEMLİ NOKTALAR

- 1 Antikoagülasyonun, venöz tromboemboli (VTE), atriyal Fibrilasyon (AF) ve idiopatik pulmoner arteriyal hipertansiyon (İPAH) yönetiminde anahtar rolü vardır.
- 2 Kritik hastalar; altta yatan hastalık durumları, trombositopeni, koagülopati, böbrek ve karaciğer yetmezliği varlığı, invaziv prosedür ve potansiyel büyük cerrahi gereksinimleri nedenleriyle antikoagülan tedavi komplikasyonları açısından artmış risk altındadırlar.
- 3 Kritik hastalarda, terapötik dozlara ihtiyaç duyulduğunda, intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) en sık kullanılan parenteral tedavi olmaya devam etmektedir. Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) veya heparin seviyesi (anti-faktör Xa testi) ile izlenmesi gereklidir.
- 4 Heparin direnci, ilacın çeşitli plazma proteinlerine nonspesifik olarak bağlanması, intravasküler volümdeki değişiklikler ve/veya heparin klirensinde artışa bağlı ortaya çıkabilir. Heparin direnci varlığında monitörizasyon için anti-faktör Xa seviyesi çalışılmalıdır.
- 5 Düşük-molekül-ağırlıklı heparinlerin (DMAHlar) UFH'a göre, daha yüksek biyoyararlanımlarının olması, etkilerinin daha öngörülebilir olması ve morbid obez, hamile veya ağır böbrek yetmezliği hastaları dışında genellikle monitörizasyon ihtiyaçlarının olmaması gibi avantajları vardır.
- 6 Argatroban, heparin ilişkili trombositopenili hastalarda VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde onaylanmış bir sentetik direk thrombin inhibitörüdür.
- 7 Yeni oral antikoagülanlar ya trombin (faktör IIa) yada faktör Xa'yı inhibe ederler. Bu ilaçlar rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran eteksilat'dan oluşmaktadır. Bu ajanlar rutin monitörizasyona ihtiyaç duymazlar.
- 8 Ameliyat dahil acil prosedürler için antikoagülan tedavinin kesilmesinin risk / yararı, hastanın antikoagüle edilme nedenine, prosedüre bağlı oluşan kanama riskine ve eşlik eden komorbiditelere bağlıdır.
- 9 Warfarin ve diğer vitamin K antagonistlerinin (VKA) etkileri, Vitamin K ve/veya taze donmuş plazma (TDP) ile geri döndürülebilir.
- 10 Dört-faktör protrombin kompleks konsantresi (PCC), Amerika'da ciddi kanama varlığında warfarin etkisini geri döndürmek için onay almıştır.

Van Ryn ve arkadaşları, rekombinant faktör VIIa'nın ve aktive edilmiş protrombin kompleks konsantrasyonunun insanlardaki dabigatran kaynaklı ciddi kanamalar için potansiyel bir antidot olabileceğini buldular.³⁸ Marlu ve arkadaşları aktive protrombin kompleks konsantrasyonunun, 4 faktörlü PCC ile beraber, dabigatran ve rivaroksaban için kabul edilebilir bir antidot olabileceklerini saptamışlardır.³⁷

Şimdiye kadar görünen, 3 faktörlü PCC ürünlerinin warfarin doz aşımı olan hastalarda artmış INR'nin geri döndürülmesinde 4 faktörlü PCC'lerden daha az etkili olabileceği şeklindedir, ancak YOAK'lar için daha fazla veri gereklidir. Son olarak, bu nonspesifik hemostatik ajanların kullanımıyla ilişkili trombotik risk açısından daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

ÖZET VE GELECEK

Kritik hastalar antikoagülasyon ve kanama riski açısından dikkatli bir incelemeye ihtiyaç duymaya devam etmektedirler. Yoğun bakım ünitesinde parenteral antikoagülanlar tercih edilmektedir ve monitörizasyon, perioperatif dozlama ve etkilerini geri döndürme konularında bu ajanlarla çok fazla deneyime sahibiz. YOAK dönemi bize bağlı. Öğrenme eğrisi halen dik durmakta. Renal dozlar ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır. DMAH'larda olduğu gibi, rivaroksaban ve apiksaban kullanan hastalarda antifaktör Xa aktivitesi monitörizasyonu, daha ulaşılabilir onaylanmış bir test aracı haline gelebilir. INR testinden türetilen daha yeni tetkikler, YOAK'ları monitörize etmek için daha yararlı yöntemler olabilir. Geri döndürücü ajanları incelemek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med.* 1993;119(9):874-881.
2. Yee WP, Norton LL. Optimal weight base for a weight-based heparin dosing protocol. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55(2):159-162.
3. Spruill WJ, Wade WE, Huckaby WG, Leslie RB. Achievement of anticoagulation by using a weight-based heparin dosing protocol for obese and nonobese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(22):2143-2146.
4. Barletta JF, DeYoung JL, McAllen K, et al. Limitations of a standardized weight-based nomogram for heparin dosing in patients with morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(6):748-753.
5. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, and important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost.* 1992;67:639.
6. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Int Med.* 1994;154:49.
7. Baker BA, Adelman MD, Smith PA, Osborn JC. Inability of the activated partial thromboplastin time to predict heparin levels. Time to reassess guidelines for heparin assays. *Arch Intern Med.* 1997;157:2475.
8. Priglinger U, Karth D, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med.* 2003;31:1405.
9. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation.* 2005;112:e53.
10. Mayr A, Dunser M, Jochberger S, et al. Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thromb Res.* 2002;105:201.
11. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:259-268.
12. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:1411-1419.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352.
15. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin, and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764-782.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-MEDY and RE-SONATE trials investigators. Extended

- use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-718.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
 18. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510.
 19. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al; The Einstein-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297.
 20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
 21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-817.
 22. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
 23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
 24. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:138-143.
 25. Samama MM, Amiral J, Guinet C, Perzborn E, Depasse F. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost.* 2010;104:1078-1079.
 26. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:343-348.
 27. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:999-1015.
 28. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:669-676.
 29. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:661-666.
 30. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost.* 2009;7(suppl 1):107-110.
 31. Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology.* 2008;109:918-926.
 32. van Ryn J, Neubauer M, Flieg R, et al. Successful removal of dabigatran in flowing blood with an activated charcoal hemoperfusion column in an in vitro test system. *Haematologica.* 2010;95(suppl 2):293.
 33. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):147-154.
 34. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1330-1337.
 35. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracranial hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke.* 2011;42:3594-3599.
 36. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19:446-451.
 37. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108:217-224.
 38. van Ryn J, Ruehl D, Priepe H, Huel N, Wienen W. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Hematologica.* 2008;93(suppl 1):148.
 39. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-1579.